

43. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш. Д. Шиманский, В. Н. Чиликин, И. Ю. Малышев [и др.] // *Стоматология*. – 2013. – № 5. – С. 64–69.

44. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes / K. S. Fernandes, M. Glick, M. S. de Souza [et al.] // *J Am Dent Assoc.* — 2015. – Vol. 146, № 8. – P. 592–599.

45. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis [Electronic resource] / R. Mesia, F. Gholami, H. Huang [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* — 2016. – Vol. 4, № 1. – e 000260. – Access mode : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020743>.

46. Муравльова О. В. Терапія цукрового діабету 2-го типу: ефективність, яка доведена часом / О. В. Муравльова // *Світ медицини та біології*. – 2015. – № 4 (53), ч. 1. – С. 52–54.

47. Мащенко И. С. Лечение и профилактика воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на пародонте у больных сахарным диабетом 2 типа / И. С. Мащенко, А. А. Гударьян, С. И. Шандыба // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 4. – С. 29–35.

48. Скиба А. В. Состояние тканей полости рта при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / А. В. Скиба // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 1. – С. 196.

49. Влияние инулина на структурную перестройку слизистой оболочки щеки, языка и малых слюнных желез крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / А. В. Скиба, О. С. Решетникова, В. Я. Скиба, С. Н. Смирнова // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 4. – С. 8–12.

50. Перестройка гемомикроциркуляторного русла языка щура в динамике перебігу экспериментального сахарного діабету / Р. Я. Султан, П. Б. Покотило, Ю. В. Гнідик [та ін.] // *Світ медицини та біології*. – 2016. – № 2. – С. 148–152.

51. Ремоделирование тканей ротовой полости и слюнных желез крысы при использовании кверцетина на фоне экспе-

риментального сахарного диабета 2 типа / А. В. Скиба, О. С. Решетникова, С. А. Морозов, С. Н. Смирнов // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 3. – С. 21–25.

52. Состояние слизистой оболочки полости рта крыс с сахарным диабетом 2 типа после аппликаций оральных фитогелей / О. А. Макаренко, И. А. Селиванская, А. В. Скиба [и др.] // *Вісник стоматології*. – 2013. – № 1. – С. 21–24.

53. Данилова А. О. Вплив високовуглеводних препаратів з пробіотичними мікроорганізмами на стан щурів з алоксановим діабетом / А. О. Данилова // *Досягнення біології та медицини*. – 2012. – № 2. – С. 6–10.

54. Periodontal disease in type 2 diabetes mellitus / M. Haaseeb, K. I. Khawaja, K. Atallah [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 514–518.

55. Marvin E. Periodontal disease and control of diabetes mellitus / E. Marvin, K. Shivan // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2006. – Vol. 106, № 7. – P. 416–421.

56. Гударьян А. А. Эффективность местного дифференцированного использования мембран при хирургическом лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа / А. А. Гударьян, С. И. Шандыба // *Вісник стоматології*. – 2014. – № 3. – С. 79–83.

57. A comparative analysis of odontogenic maxillofacial infections in diabetic and nondiabetic patients: an institutional study / R. D. Kamat, V. Dhupar, F. Akkara, O. Shetye // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* — 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 176–180.

58. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients / D. D. Rao, A. Desai, R. D. Kulkarni [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2010. – Vol. 110, № 4. – P. 7–12.

Надійшла до редакції 30.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Г. Романова,
дата рецензії 13.11.2017*

УДК 618.146-006.6-089:616

В. В. Грубник, д-р мед. наук, проф.,

Р. П. Ромак, канд. мед. наук

ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одеса, Україна

УДК 618.146-006.6-089:616

В. В. Грубник, Р. П. Ромак

ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одеса, Україна

В статье проведен анализ современных представлений о молекулярных и клеточных механизмах, которые участвуют в регуляции опухолюассоциированного образования новых лимфатических сосудов. В процессах становления локального иммунного ответа на антигены оседающих в сторожевых лимфатических узлах метастатических опухолевых клеток существенная роль отводится сигнальным лимфатическим узлам. Известны несколько иммуносупрессирующих механизмов, которые реализуются на различных этапах метастазирования.

Ключевые слова: лимфатические узлы, сигнальный лимфатический узел, опухолевые клетки, лимфангиогенные факторы, лимфатические сосуды, интегрины, маркерные белки, метастазирование.

THE STATUS OF SENTINEL LYMPH NODES TO DETERMINE THE CLINICAL STAGE OF DISEASE AND TREATMENT PLANNING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Current knowledge concerning both molecular and cellular mechanisms controlling tumor associated de novo formation of lymphatic vessels is analyzed. The special attention is focused on regulation of lymphangiogenesis by VEGF-C/D and their involvement in lymphatic metastasizing. The principal techniques used for the assessment of VEGF-C and VEGF-D content as well as the density of the lymphatic vessels are outlined. The prognostic/predictive potential of the above-mentioned parameters in the patients with different solid tumors is also discussed.

Key words: lymph nodes, sentinel node, tumor cells, lymphangiogenic factors, lymphatic vessels, integrins, marker proteins, metastasis.

Сигнальный (сторожевой) лимфатический узел (СЛУ) является первым из группы лимфатических узлов, расположенных на пути лимфогенного распространения опухоли. Состояние СЛУ важно для планирования лечения и определяет необходимость выполнения лимфаденэктомии в полном объеме.

Злокачественные опухоли характеризуются как гематогенным, так и лимфогенным метастазированием. Именно склонность опухолей к диссеминации по лимфатическим и кровеносным сосудам — основная проблема в лечении онкологических заболеваний. При некоторых опухолях преобладает лимфогенное метастазирование с развитием опухолевых поражений регионарных лимфатических коллекторов и лимфатических узлов.

Развитие концепции о сигнальном лимфатическом узле (*sentinel node*) явилось важнейшей вехой в понимании закономерности диссеминации солидных злокачественных опухолей. Внедрение картографирования лимфатических коллекторов инициировало широкое распространение и общее признание этого подхода. Тысячи пациентов уже избавлены от избыточной полной хирургической диссекции регионарных лимфатических коллекторов с точной установкой стадии опухоли и без компрометации регионарного контроля.

В серии исследований доказано, что наличие микрометастазов в СЛУ (< 2 мм) не ухудшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [4; 8; 19; 34; 40].

В соответствии с рекомендациями Санкт-Галлен 2009 [3; 36], биопсия СЛУ считается стандартом при операбельных и относительно операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) с клинически «негативными» лимфоузлами (cT13N0M0). Целесообразность выполнения биопсии СЛУ после неоадьювантной химиотерапии интенсивно изучается [17; 21].

С целью оценки показателей лимфангиогенеза у онкологических больных нашли широкое

применение методы, основу которых составляет взаимодействие антиген-антитело (проточная цитометрия (ПЦ), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и иммуногистохимия), а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Метод ПЦ, применительно к лимфангиогенезу, дает возможность выявления популяции клеток, которые экспрессируют антигены эндотелиальных клеток лимфатических капилляров (ЭКЛК) либо антигены, специфичные для предшественников таких клеток. Получение суспензии одиночных клеток из солидных опухолей сопряжено с определенными трудностями, а продифференцировать интра- и перитуморальные лимфатические капилляры при этом не представляется возможным [1–3; 22; 31].

Наиболее перспективно выявление с помощью ПЦ различных предшественников ЭКЛК, которые циркулируют в периферической крови, однако метод с данной целью используется редко.

Процесс метастазирования — это цепь последовательных и взаимосвязанных этапов:

1. Инвазия злокачественных клеток вглубь окружающих тканей.
2. Стимуляция лимфангиогенеза и ангиогенеза.
3. Интравазация — проникновение опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды.
4. Продвижение опухолевых клеток с током лимфы или крови.
5. Задержка в ближайших или в отдаленных тканях и органах в результате адгезии к сосудистому эндотелию.
6. Экстравазация — выход опухолевых клеток из сосудов.
7. Адаптация к условиям нового микроокружения.
8. Образование и рост метастатического (вторичного) опухолевого узла [25].

Около 80 % солидных опухолей преимущественно формируют метастазы путем проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, и лишь 20 % — через кровеносные сосуды [14; 29]. Согласно данным Kaiserling E. et al.

(2003), карциномы, как правило, метастазируют лимфогенным путем (гематогенным значительно реже), саркомы при этом образуют вторичные опухолевые узлы, главным образом после проникновения опухолевых клеток в кровеносное русло. Через лимфатические сосуды наиболее часто распространяются клетки при следующих формах злокачественных новообразований: меланома, рак желудка, рак тонкой кишки, РМЖ, рак предстательной железы, а кроме того, новообразования головы и шеи [10; 34].

Pepper M. S. et al. (2003) показали, что задержка опухолевых клеток, мигрирующих лимфогенным путем, происходит чаще всего в одном или нескольких регионарных лимфатических узлах, которые называются «сторожевыми» (СЛУ) и расположены первыми на пути оттока лимфы. Образование метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным прогностическим маркером и критерием для выбора стратегии лечения [7; 20].

Основные этапы лимфогенного метастазирования представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, основные этапы лимфогенного метастазирования подобны соответствующим

этапам гематогенного метастазирования. Однако при сравнении двух способов диссеминации опухолевых клеток необходимо подчеркнуть, что лимфогенный путь для распространения и колонизации опухолевых клеток более благоприятен по ряду причин:

— повышенная проницаемость стенки капилляра является характерным признаком новых лимфатических капилляров при отсутствии перитониев, гладкомышечных клеток и базальной мембраны [22];

— благодаря большему диаметру лимфатических капилляров по сравнению с кровеносными капиллярами (соответственно 20–120 и 7–9 мкм), намного эффективнее осуществляется миграция по сосудистому руслу одиночных опухолевых клеток и их кластеров [19];

— в лимфатических сосудах практически отсутствуют стрессовые эффекты так называемой силы гидродинамического сдвига, которая действует в системе циркуляции крови, благодаря чему выживание клеток с метастатическим фенотипом в условиях их субстрат-независимой диссеминации значительно повышается [19].

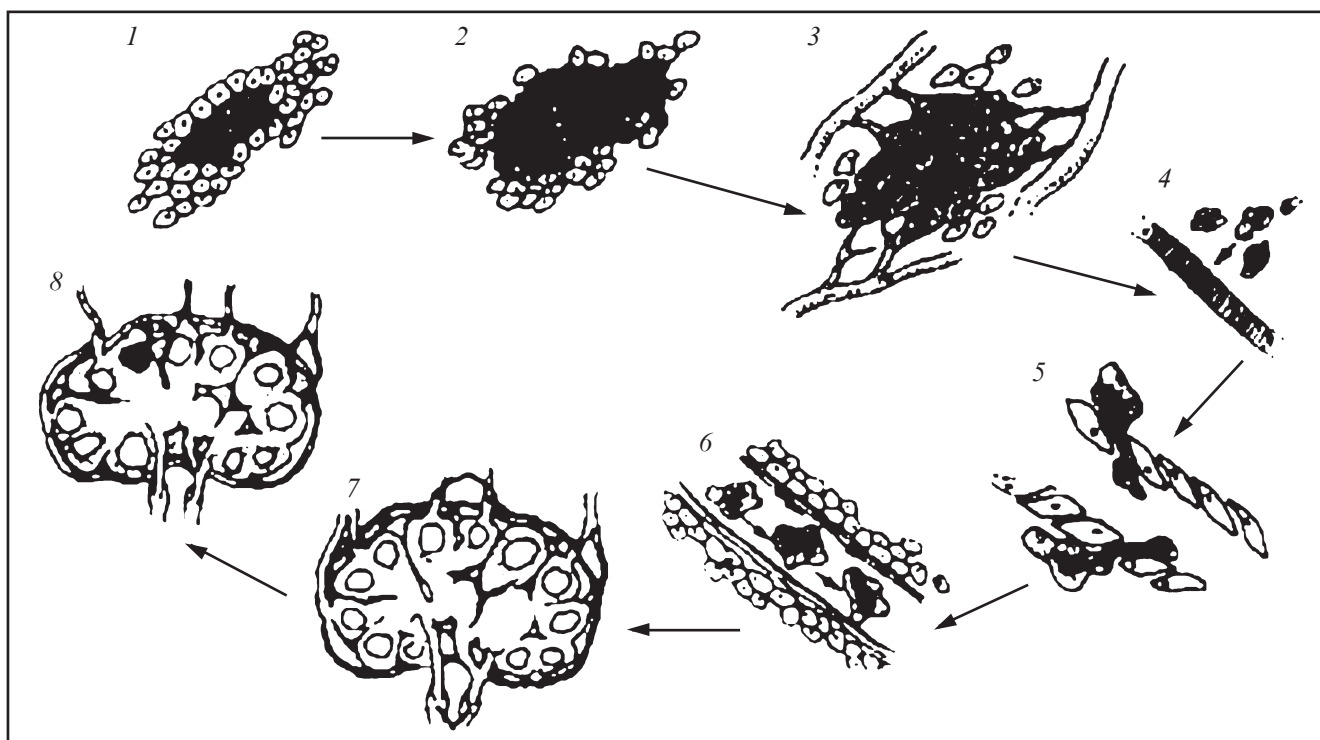


Рис. 1. Основные этапы лимфогенного метастазирования [14]: 1 — образование первичного опухолевого узла; 2 — рост опухоли и секреция лимфогенных факторов; 3 — лимфангиогенез в интра- и перитуморальной зоне; 4 — отделение опухолевых клеток от первичной опухоли и их миграция в направлении лимфатических капилляров; 5 — интравасация опухолевых клеток в лимфатическую систему; 6 — циркуляция опухолевых клеток в лимфатическом сосуде с током лимфы; 7 — оседание опухолевых клеток в субкапсулярном синусе лимфатического узла; 8 — формирование и рост метастазов в лимфатическом узле

Ранее лимфогенное метастазирование считалось пассивным процессом, при котором опухолевые клетки, случайно попадая в лимфатические сосуды, расположенные вблизи первичного опухолевого очага, с током лимфы заносятся в лимфатические узлы [7; 18; 31; 33; 35]. Однако последующие исследования показали, что стимуляция лимфангиогенеза и интравазация опухолевых клеток в лимфатические сосуды — важное условие для метастазирования опухолевых клеток в лимфатичес-

кие узлы. В данных процессах существенную роль играют лимфангиогенные факторы и протеиназа MMP-2. Результаты экспериментов по изучению прогностического значения VEGF-C или VEGF-D при различных формах злокачественных опухолей представлены в табл. 1 [11–13; 16; 24; 37; 38].

Другой механизм участия лимфангиогенеза в процессах метастазирования — стимуляция образования новых лимфатических капилляров в СЛУ [28; 30] (рис. 2).

Таблица 1

Корреляция между прогнозом, выявлением метастазов в лимфатических узлах, плотностью лимфатических капилляров и уровнем VEGF-C/D

Тип опухоли	Экспрессия		Высокая плотность лимфатических капилляров	Метастазы в лимфатических узлах	Неблагоприятный прогноз
	VEGF-C	VEGF-D			
Рак предстательной железы	+			+	
		+		+	
			+	+	
Рак шейки матки	+		+	+	+
Мелкоклеточный рак легкого			+	+	
РМЖ	+			+	+
		+		+	+
			+	+	+
Немелкоклеточный рак легкого	+			+	+
		+	+	+	
Рак эндометрия	+			+	+
	+		+	+	
		+		+	
Рак яичника	+	+		+	+
Гепатоцеллюлярная карцинома	+		+	+	
Рак языка	+			+	+
Плоскоклеточный рак ротовой полости	+	+		+	
	+		+	+	
Рак желчного пузыря	+			+	+
Холангиокарцинома			+	+	+
Рак пищевода	+			+	+
	+		+	+	+
Рак поджелудочной железы	+	+		+	+
	+	+	+	+	
Рак толстой и прямой кишки	+	+		+	+
		+	+	+	
Меланома			+	+	
	+	+	+	+	+
Папиллярный рак щитовидной железы	+			+	
	+		+		

Тип опухоли	Экспрессия		Высокая плотность лимфатических капилляров	Метастазы в лимфатических узлах	Неблагоприятный прогноз
	VEGF-C	VEGF-D			
Рак мочевого пузыря	+			+	+
		+	+		
	+	+		+	
Рак желудка	+			+	+
	+		+	+	
		+	+	+	
Опухоли головы и шеи	+				+
		+	+		

Примечание. * — при одновременном определении с плотностью кровеносных микрососудов.

На экспериментальных моделях было показано, что процесс может активироваться еще до момента попадания опухолевых клеток в лимфатический узел, и в роли основных инициаторов лимфангиогенеза в СЛУ выступают лимфангиогенные факторы, которые продуцируются клетками первичной опухоли [14; 40–42; 44].

Существует мнение, что активация лимфангиогенеза в СЛУ благоприятна для дальнейшего метастазирования в отдаленные ткани и органы, но данный вопрос продолжает оставаться мало-

изученным. Экспериментальные данные свидетельствуют, что индукция новых лимфатических капилляров способствует появлению метастазов не только в лимфатических узлах, но и в легком [21; 29; 34]. Следовательно, формирование в лимфатических узлах метастазов может выступать плацдармом для последующей колонизации метастатическими опухолевыми клетками печени, мозга, легкого и других органов.

Отдельные типы опухолей метастазируют преимущественно в определенные органы или тка-

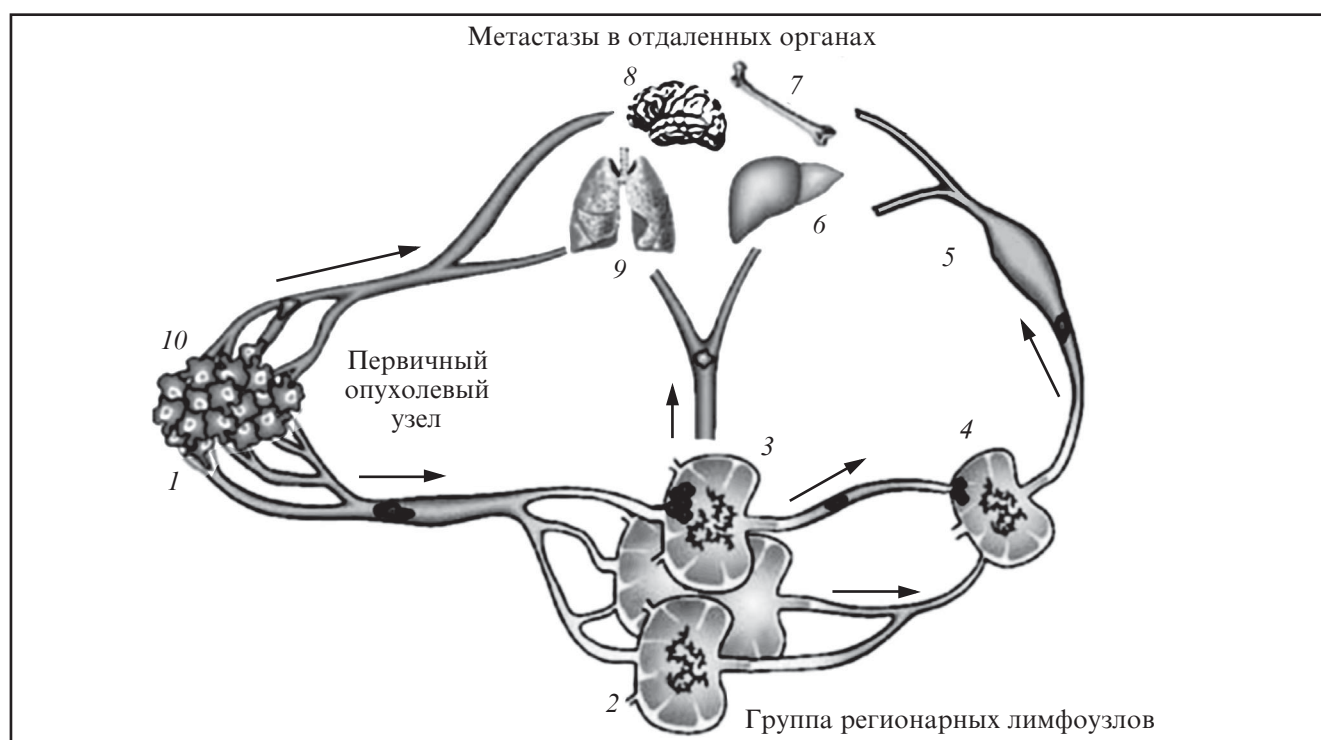


Рис. 2. Лимфогенное и гематогенное метастазирование опухолей: 1 — лимфангиогенез в первичном опухолевом узле; 2 — лимфангиогенез в регионарном опухолевом узле; 3 — сторожевой лимфатический узел; 4 — отдаленный лимфатический узел; 5 — правый лимфатический проток; 6 — печень; 7 — кость; 8 — головной мозг; 9 — легкие; 10 — ангиогенез в первичном опухолевом узле

ни, однако, не доказана зависимость данной избирательности от путей диссеминации опухолевых клеток в организме. Уже больше столетия в онкологии существует теория «семян и почвы», согласно которой опухоль метастазирует в органы с наиболее благоприятными для ее роста условиями. Согласно альтернативной точке зрения, решающее значение отдается анатомическим особенностям локализации первичного опухолевого очага [28; 39].

В исследованиях Muller A. et al. (2001) показано, что органоспецифическому метастазированию способствуют рецепторы хемокинов, которые экспрессируются на поверхности опухолевых клеток.

Shields J. D. et al. (2007) были раскрыты важные аспекты механизма, связанного с хемотаксической активностью хемокинов [32]. Учеными доказано, что хемокины CCL19 и CCL210, секретруемые клетками перевиваемых опухолевых линий, способствуют привлечению опухолевых клеток к эндотелию лимфатических сосудов.

Направленную миграцию опухолевых клеток обеспечивает распознавание градиента концентрации хемокинов их рецептором CCR7, который имеется на опухолевых клетках. Так, «семена» (клетки первичной опухоли) способны участвовать в подготовке «почвы» для формирования будущих метастазов. Данный вывод подтвержден рядом клинических исследований. Gunther K. et al. (2005) установили, что между повышенной экспрессией хемокинового рецептора CCR7 на клетках опухолей толстой и прямой кишки существует связь с метастазированием в лимфатические узлы и снижением показателей выживаемости у данной группы больных [5; 14; 27].

Состояние лимфатических узлов является важнейшим критерием для определения категории риска у больных с I и II стадией злокачественных новообразований. Отсутствие при этом метастазов в регионарных лимфатических узлах (включая сторожевые лимфатические узлы) необходимо рассматривать как особенно значительный признак для отнесения случая к низкой категории риска. Согласно данным Takeuchi H. et al. (2008), выявление микрометастазов в регионарных лимфатических узлах имеет неблагоприятное прогностическое значение в случаях меланомы, РМЖ, рака легкого, желудка, пищевода, толстой и прямой кишки, органов женской половой сферы, головы и шеи и некоторых других [19; 23].

Также к факторам, ухудшающим прогноз, следует отнести инвазию лимфатических сосудов, что особенно характерно для больных, у которых отсутствуют метастазы в лимфатиче-

ских узлах. Согласно данным ряда исследований, выявление инвазии лимфатических сосудов коррелирует с выживаемостью больных РМЖ, раком предстательной железы, мочевого пузыря и желудка. Плотность лимфатических сосудов в последнее время также рассматривается в качестве фактора прогноза [8; 20; 22].

При увеличении плотности лимфатических капилляров повышается вероятность проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, поэтому очевидно, что между плотностью лимфатических капилляров и частотой образования метастазов в лимфатических узлах существует корреляция.

Li Q. et al. [19] при немелкоклеточном раке легкого была выявлена достоверная зависимость между стадией заболевания, плотностью лимфатических капилляров в ткани опухоли и проникновением опухолевых клеток в лимфатические сосуды, а также образованием лимфогенных метастазов. Количество лимфатических капилляров в зоне, окружающей опухоль, у больных немелкоклеточным раком легкого с метастазами в лимфатических узлах, имеющих худшие показатели общей выживаемости, значительно превышало таковое у больных с более благоприятным прогнозом и без метастазов [30; 43]. Другие данные о выявлении корреляции между повышением плотности лимфатических капилляров и негативным прогнозом представлены в табл. 1.

В процессах становления локального иммунного ответа на антигены оседающих в сторожевых лимфатических узлах метастатических опухолевых клеток существенная роль отводится СЛУ. Известны несколько иммуносупрессирующих механизмов, которые реализуются на различных этапах метастазирования. Один из них связан с поступлением в сторожевые лимфатические узлы ряда цитокинов, продуцируемых клетками первичного опухолевого узла. Важным является то, что цитокины, перенесенные с током лимфы, проявляют свои эффекты еще до колонизации лимфатических узлов опухолевыми клетками.

Так, показано, что у больных с меланомой или РМЖ в СЛУ содержание IL-10 значительно превышает таковое в других регионарных лимфатических узлах у тех же больных [15; 21]. IL-10 при этом может ингибировать противоопухолевую активность моноцитов, в том числе за счет подавления продукции IL-12, также IL-10 обладает способностью блокировать секрецию Th1-клетками таких цитокинов, как TNF-альфа и гамма-

интерферон, предохраняя опухолевые клетки от лизиса, который вызывается цитотоксическими Т-лимфоцитами. Помимо этого, IL-10 способствует увеличению локальной продукции других регуляторов иммунного ответа, к примеру, простагландина E2 и TGF- β , участвующих в подавлении антиген-презентирующей активности дендритных клеток. Другой механизм индуцированной иммуносупрессии в СЛУ связан с лимфоцитами, инфильтрирующими ткань опухоли. Filaci G. et al. (2007) было выявлено, что CD8+ CD28- Т-лимфоциты обладают способностью ингибировать пролиферацию и цитотоксическое действие цитотоксических Т-лимфоцитов [8; 10; 36].

Таким образом, иммуносупрессию, имеющую место в СЛУ, необходимо рассматривать как один из важных факторов, способствующих формированию метастазов в лимфатических узлах. Опухолевыми клетками не только стимулируется лимфангиогенез в опухоли и лимфатических узлах, дренирующих ее, но также при этом происходит эффективное подавление локального иммунного ответа. Иммуносупрессия и образование новых лимфатических сосудов при этом зачастую происходят до выявления в регионарных лимфатических узлах метастатических очагов, что подтверждает гипотезу о формировании так называемой предмета статической ниши в СЛУ первичной опухолью [9; 26; 29; 44].

Анализ приведенных в обзоре данных отражает достигнутый прогресс в раскрытии механизмов, регулирующих образование новых лимфатических сосудов. Дальнейшее исследование роли лимфангиогенеза в метастазировании опухолей важно для прогноза онкологического заболевания.

Развитие концепции о сигнальном лимфатическом узле (*sentinel node*) явилось важнейшей вехой в понимании закономерности диссеминации солидных злокачественных опухолей [40–42]. Внедрение картографирования лимфатических коллекторов инициировало широкое распространение и общее признание этого подхода. Тысячи пациентов уже избавлены от избыточной полной хирургической диссекции регионарных лимфатических коллекторов с точной установкой стадии опухоли и без компрометации регионарного контроля. Лимфатическое картографирование с последующей биопсией СЛУ становится стандартным компонентом в комплексном обследовании и лечении больных РМЖ, меланомой, опухолями полового члена, раком толстой кишки. Имеется потенциал применять биопсию сигнальных лимфоузлов и при других опухолях, распростра-

няющихся по лимфатическим сосудам. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся прогностического значения микрометастазов в сигнальных лимфоузлах, а также новых технологий определения статуса лимфоузлов, включая молекулярные маркеры. Эти усилия помогут оптимизировать стадирование регионарной диссеминации опухолей и, соответственно, выбор более адекватного лечения.

Ключові слова: лімфатичні вузли, сигнальний лімфатичний вузол, пухлинні клітини, лімфангіогенні фактори, лімфатичні судини, інтегрини, маркерні білки, метастазування.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Blocking neuropilin-2 function inhibits tumor cell metastasis* / M. Caunt, J. Mak, W. C. Liang [et al.] // *Cancer Cell*. – 2008. – Vol. 13. – P. 331–342.
2. *Facchetti F. New perspectives in the treatment of melanoma: antiangiogenic and antilymphangiogenic strategies* / F. Facchetti, E. Monzani, C. A. La Porta // *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* – 2007. – Vol. 2. – P. 73–78.
3. *Methods to study lymphatic vessel integrins* / B. Garmy-Susini, B. Garmy-Susini, M. Makale [et al.] // *Methods Enzymol.* – 2007. – Vol. 426. – P. 415–438.
4. *Improvement in breast cancer survival: results from M. D. Anderson Cancer protocols from 19752000* / S. H. Giordano, A. U. Buzdar, S. W. Kau [et al.] // *Proc. Am. Oncol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 54a.
5. *Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009* / A. Goldhirsch, J. Ingle, R. Gelber [et al.] // *Ann. of Oncology.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1319–1320.
6. *Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer* / N. Hansen, B. Crube, X. Ye [et al.] // *JCO.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4679–4684.
7. *The tyrosine kinase inhibitor cediranib blocks ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 activity and lymphangiogenesis* / C. A. Heckman, T. Holopainen, M. Wirzenius [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 4754–4762.
8. *Combined modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer (IYNED): the MD Anderson experience* / F. A. Holmes, A. U. Buzdar, S. W. Kau [et al.] // *Breast. Disease.* – 1994. – Vol. 7. – P. 720.
9. *Fatal bilateral chylothorax in mice lacking the integrin $\alpha 9$ beta 1* / X. Z. Huang, J. F. Wu, R. Ferrando [et al.] // *Mol Cell Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 5208–5215.
10. *Kaiserling E. Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis* / E. Kaiserling, S. Krober, S. Geleff // *Lymphology.* – 2003. – Vol. 36. – P. 52–61.
11. *Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors* / T. Karpanen, C. A. Heckman, S. Keskitalo [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1462–1472.
12. *Stage-specific characterization of the vascular endothelial growth factor axis in prostate cancer: expression of lymphangiogenic markers is associated with advanced-stage disease* / V. Kaushal, P. Mukunyadzi, R. A. Dennis [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 584–593.
13. *Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esopha-*

- geal cancer / H. Kimura, H. Kato, N. Tanaka [et al.] // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28. – P. 165–169.
14. Khan S. A. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? / S. A. Khan, A. K. Stewart, M. Morrow // *Surgery.* – 2002. – Vol. 132. – P. 620–627.
 15. *LYVE-1* immunohistochemical assessment of lymphangiogenesis in endometrial and lung cancer / M. I. Koukourakis, A. Giatromanolaki, E. Sivridis [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 202–206.
 16. *Differential* in vivo and in vitro expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats / J. Krishnan, V. Kirkin, A. Steffen [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 713–722.
 17. *Up-regulation* of VEGF-C secreted by cancer cells and not VEGF-A correlates with clinical evaluation of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) / M. Krzystek-Korpacka, M. Matusiewicz, D. Diakowska [et al.] // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 249. – P. 171–177.
 18. *Evidence* for lymphangiogenesis and its prognostic implications in head and neck squamous cell carcinoma / P. A. Kyzas, S. Geleff, A. Batistatou [et al.] // *J Pathol.* – 2005. – Vol. 206. – P. 170–177.
 19. *Clinical* significance of coexpression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer / Q. Li, X. Dong, W. Gu [et al.] // *Chin Med J.* – 2003. – Vol. 116. – P. 727–730.
 20. *Determination* of microvessel density by quantitative realtime PCR in esophageal cancer: correlation with histologic methods, angiogenic growth factor expression, and lymph node metastasis / S. Loges, H. Clausen, U. Reichelt [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 76–80.
 21. *Inhibition* of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3 / T. Makinen, L. Jussila, T. Veikkola [et al.] // *Nat Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 199–205.
 22. *Isolated* lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3 / T. Makinen, T. Veikkola, S. Mustjoki [et al.] // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 4762–4773.
 23. *Technical* details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D. Morton, D. Wen, J. Wong [et al.] // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 339–344.
 24. *Vascular* endothelial growth factor-C expression in human gallbladder cancer and its relationship to lymph node metastasis / T. Nakashima, S. Kondoh, H. Kitoh [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2003. – Vol. 11. – P. 33–39.
 25. *Nathanson S. D.* Insights into the mechanisms of lymph node metastasis / S. D. Nathanson // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 413–423.
 26. *Prognostic* model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stemcell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer / Y. Nieto, S. Nawaz, R. B. Jones [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 707–718.
 27. *A multicenter* validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society / M. Noduchi, K. Motomura, S. Imoto [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2000. – Vol. 6. – P. 3140.
 28. *VEGF-D* is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses / T. T. Rissanen, J. E. Markkanen, M. Gruchala [et al.] // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1098–1106.
 29. *Direct* recruitment of CRK and GRB2 to VEGFR-3 induces proliferation, migration, and survival of endothelial cells through the activation of ERK, AKT, and JNK pathways / A. Salameh, F. Galvagni, M. Bardelli [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 3423–3431.
 30. *VEGFR-3* and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells / P. Salven, S. Mustjoki, R. Alitalo [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 168–172.
 31. *Scheele J.* Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history / J. Scheele, R. Stangi, A. Altendorf-Hofmann // *Br J Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1241–1246.
 32. *Tumor-associated* macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis / S. F. Schoppmann, P. Birner, J. Stockl [et al.] // *Am J Pathol.* – 2002. – Vol. 161. – P. 947–956.
 33. *Straume O.* Independent prognostic impact of lymphatic vessel density and presence of lowgrade lymphangiogenesis in cutaneous melanoma / O. Straume, D. G. Jackson, L. A. Akslen // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 250–256.
 34. *Induction* of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis / M. Skobe, T. Hawighorst, D. G. Jackson [et al.] // *Nat Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 192–198.
 35. *Current* strategies for modulating lymphangiogenesis signalling pathways in human disease / S. A. Stacker, R. A. Hughes, R. A. Williams, M. G. Achen // *Curr Med Chem.* – 2006. – Vol. 13. – P. 783–792.
 36. *Vascular* endothelial growth factor-D promotes the metastatic spread of cancer via the lymphatics / S. A. Stacker, C. Caesar, M. E. Baldwin [et al.] // *Nature Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 186–191.
 37. *Vascular* endothelial growth factor receptor-3 / J. Taipale, T. Makinen, E. Arighi [et al.] // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 1999. – Vol. 237. – P. 85–96.
 38. *Chest* CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer / M. Tamura, M. Oda, Y. Tsunozuka [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 342–346.
 39. *The Lymphatic Continuum Revisited* / ed. S. G. Rockson // *Ann N. Y. Acad Sci.* 2008. – Vol. 1131. – P. 243 p.
 40. *Gamma probe guided* sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy / H. van der Veen, O. Hoekstra, M. Paul [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81, N 12. – P. 1769–1770.
 41. *Sentinel* lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series / U. Veronesi, G. Paganelli, G. Vitale [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 368–373.
 42. *A Randomized* comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer / U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 546–553.
 43. *Veronesi P.* Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy / P. Veronesi, J. Rodrigues // *Breast.* – 2009. – Vol. 18. – Suppl. – P. 11.
 44. *Tumor-secreted* vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis / S. Y. Wong, H. Haack, D. Crowley [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 9789–97898.

Поступила в редакцію 30.10.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. А. Капитальян,
дата рецензії 08.11.2017